

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМ. С.І.ГЕОРГІЄВСЬКОГО

ГОРСЛОВА НАТАЛІЯ ІВАНІВНА

УДК 611-018:611.127

ГІСТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ СЕПТАЦІЇ СЕРЦЯ

14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Сімферополь – 2005

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Твердохліб Ігор Володимирович**, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри гістології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор **Шаповалова Олена Юріївна**, Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, завідувача кафедри гістології, цитології та ембріології;

доктор медичних наук, професор **Масловський Сергій Юрійович**, Харківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології.

Провідна установа: Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, кафедра гістології, цитології та ембріології.

Захист відбудеться “___” _____ 2005 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 52.600.02 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І.Георгієвського (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І.Георгієвського (95006, м. Сімферополь, бульвар Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий “___” _____ 2005 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент

Новіков М.Ю.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Розуміння механізмів виникнення вад серця обумовлює розвиток нормальної кардіоембріології (Шорманов С.В., 1996; Горбачевский С.В., Хамидов А.В. 1999; Козлов В.А., Шаторная В.Ф., 2002; Хлопонин П.А., Панченко О.Ю., 2003; Anderson R.H. та ін., 2000). Проблема виявлення загальних морфогенетичних закономірностей формування перегородок серця посідає одне з центральних місць у сучасній біології та медицині (Твердохлеб И.В., 1996; Шпонька И.С., 1996; Anderson R.H. та ін., 2003; Gittenberger A.C. та ін., 2004).

Значне розширення уявлень про характер онтогенетичних трансформацій міокарду обумовлене застосуванням потужних та інформативних методів дослідження – трансмісійної і скануючої електронної мікроскопії (Маковецкий В.Д. та ін., 1984; Шаров В.Г., Иргашев В.Г., 1988; Scheuermann D.W., 1993; Wenink A.C. та ін., 1996; Yelbuz T.M. та ін., 2003), імуногістохімічних маркерів (Kajstura J. та ін., 1995; Kang M.J. та ін., 1997; Miosge N. та ін., 1997; Cayli S. та ін., 2002; Tamamori-Adachi M. та ін., 2003), радіоізотопної мітки (Замараева Е.В., 1989), гістохімії (Черняк О.В., 1998), тривимірної реконструкції гістологічних зрізів (McLean M. та ін., 1989; Whiten S. та ін., 1998). Ці методи суттєво розширили знання і дозволили досліджувати функції серця, внутрішньосерцевий кровообіг, формування позаклітинного матриксу, клітинну проліферацію, програмовану клітинну загибель, міграцію клітин при нормальному й аномальному розвитку серця.

Вказані тенденції в здійсненні наукового пошуку обумовили досягнення значних успіхів у досліджуваній проблемі, однак у літературі ми виявили лише окремі відомості, які присвячені комплексній оцінці структурно-функціональних перетворень у складі перегородок серця в ембріональному і постембріональному періодах розвитку.

Розширення уявлень про джерела, механізми і терміни розвитку перегородок серця, динаміку клітинних і тканинних перетворень у їх складі є основою для розуміння теоретичних і прикладних аспектів кардіогенезу і пояснення процесів формування вроджених вад серця (Скрипников Н.С., 1988; Макара Б.Г. та ін., 2002; Arbustini E. та ін., 1993; Sinning A., 1998; Balaguru D. та ін., 2003). Виходячи з цього, у даний час є актуальним комплексне дослідження і кількісна оцінка гістогенетичних механізмів формування міжпередсердних і міжшлуночкової перегородок серця на різних етапах онтогенезу.

Зв'язок з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана у відповідності з планом наукових досліджень Дніпропетровської державної медичної академії і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедр гістології і патологічної анатомії “Аналіз механізмів морфогенезу серцево-судинної системи і патогенезу різних патологічних процесів у серці людини та

експериментальних тварин” (№ державної реєстрації 0100U002178).

Мета і завдання дослідження. Метою роботи є визначення динаміки структурно-функціональних перетворень тканинних і клітинних компонентів у складі перегородок серця на етапах кардіогенезу.

Для досягнення поставленої мети були визначені такі завдання:

1. Вивчити процеси тканинного і клітинного диференціювання у складі міжпередсердних та міжшлуночкової перегородок на етапах ембріонального та постембріонального розвитку вивчаємих об’єктів.

2. Кількісно оцінити морфологічні перебудови структурних компонентів перегородок серця на етапах ембріонального та постембріонального розвитку.

3. Оцінити характер, ступінь ускладнення просторових взаємовідношень між структурними компонентами перегородок серця на етапах кардіогенезу.

Об’єкт дослідження – утворення та розвиток міжпередсердних і міжшлуночкової перегородок серця людини, щура та курки.

Предмет дослідження – гістогенетичні механізми септації серця на етапах кардіогенезу.

Методи дослідження: гістологічні (аналіз стану морфологічних структур у складі перегородок серця), імуногістохімічні (оцінка процесів проліферації та апоптозу, розподілення ендотеліоцитів та мезенхімних похідних), електронномікроскопічні (вивчення ультраструктури клітин і міжклітинних структур). За допомогою морфометрії проведено кількісне вивчення морфологічних змін протягом кардіогенезу. Для обробки цифрових даних застосовувались біометричні методи. Створення просторових моделей перегородок серця на етапах кардіогенезу здійснювалось з використанням алгоритму комп’ютерного тривимірного моделювання.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше за допомогою паралельного світлооптичного та імуногістохімічного досліджень вивчена динаміка структурно-функціональних перетворень тканинних і клітинних компонентів у складі перегородок серця на етапах кардіогенезу. Визначені морфометричні характеристики перегородок на різних етапах кардіогенезу, проаналізована їхня динаміка.

Вперше створені тривимірні моделі міжпередсердних та міжшлуночкової перегородок серця в різні періоди кардіогенезу у представників класів хребетних. Зроблена порівняльна характеристика процесів формування гістоструктури перегородок серця у птахів і ссавців, в тому числі у людини.

Результати роботи доповнюють та уточнюють дані літератури, що стосуються питань формування міжпередсердних та міжшлуночкової перегородок серця. Отримані дані допоможуть розширити уявлення про нормальний гістогенез перегородок серця.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що отри-

мані результати допоможуть розширити знання основних принципів та конкретних механізмів формування гістоархітекτονіки міокарду у складі перегородок серця. Дані дослідження можливо використовувати як еталон при вивченні гістогенетичних механізмів формування експериментально змодельованих дією різних патологічних чинників вроджених вад перегородок серця, а також можуть застосовуватись при вирішенні прикладних задач гістології та ембріології.

Особистий внесок здобувача. Літературний пошук, забір матеріалу, всі морфологічні, імуногістохімічні дослідження, біометричний аналіз, розділи дисертаційної роботи, їх обговорення, формулювання висновків та оформлення дисертації виконані автором самостійно. Під час проведення імуногістохімічного дослідження автор отримувала консультації керівника імуногістохімічної лабораторії діагностичного центру ДДМА, доктора медичних наук, професора Шпоньки І.С. Визначення напрямку і обсягу дослідження проведено спільно з науковим керівником – доктором медичних наук, завідувачим кафедрою гістології ДДМА, професором Твердохлібом І.В.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження доповідались на 75-й підсумковій науковій конференції молодих вчених ДДМА „Весна Наукова” (Дніпропетровськ, 2004), на I Всеукраїнській науковій конференції “Карповські читання” (Дніпропетровськ, 2004), на науковій конференції „Гістологія на сучасному етапі розвитку” (Тернопіль, 2004), на II Всеукраїнській науковій конференції “Карповські читання” (Дніпропетровськ, 2005), на VIII міжнародній науково-практичній конференції “Наука і освіта – 2005” (Дніпропетровськ, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 9 наукових праць, серед яких 4 статті у наукових фахових виданнях (3 статті опубліковані без співавторів) та 5 робіт опубліковано у матеріалах наукових конференцій. За результатами роботи отримано 6 деклараційних патентів на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено державною мовою на 178 сторінках машинописного тексту. Робота складається із вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи дослідження”, 3 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, рекомендацій щодо наукового і практичного застосування здобутих результатів, списку використаної літератури, який містить 215 джерел вітчизняних та зарубіжних авторів. Бібліографічний опис літературних джерел викладений на 20 сторінках. Робота містить 8 таблиць та ілюстрована 68 рисунками, в тому числі 50 мікрофотографіями і 9 діаграмами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Матеріалом для дослідження послу-

жили серця трьох об'єктів: курей, білих безпорідних щурів та людини. У роботі проведено морфологічний аналіз 150 ембріонів курки від 21 до 46 стадії інкубаційного розвитку і 50 об'єктів у постінкубаційному періоді розвитку; 105 ембріонів щура від 11 до 21 доби пренатального розвитку і 50 щурів від народження до зрілого віку; 30 ембріонів людини від 5 до 8 тижня гестації і 20 плодів людини до 12 тижня пренатального розвитку. Усього було досліджено 405 об'єктів.

Відповідно до мети і задач дослідження був використаний комплекс методів гістологічного, імуногістохімічного, ультраструктурного, морфометричного, біометричного аналізу, а також комп'ютерне тривимірне моделювання компонентів перегородок серця вивчених об'єктів.

Для вивчення гістологічної будови перегородок серця використовували серійні гістологічні і напівтонкі зрізи, що фарбувалися гематоксиліном-еозином, залізним гематоксиліном за Гейденгайном, альціановим синім, за Ван-Гізоном, за Малорі-Слінченком, метиленовим синім - азуром II - основним фуксином.

Для ультраструктурного дослідження використовували електронну мікроскопію. Для цього зрізи контрастували водним розчином уранілацетату і цитратом свинцю. Дослідження проводили на електронному мікроскопі ЕМВ-100Б при прискорюючій напрузі 75 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000. У цілому, електронно-мікроскопічне дослідження проводили за схемою, запропонованої В.Я.Карупу (1984). Оцінку ультраструктурних змін у міокарді вивчених об'єктів проводили за оригінальними методиками (деклараційні патенти України № 59109 і № 60079).

Для вивчення процесів васкулогенезу використовували цитоспецифічний маркер CD-34, який накопичується і фарбує в коричневий колір судинний ендотелій (Garlanda C. та ін., 1997). Внутрішнім контролем даної постановочної реакції є накопичення маркеру CD 34 в ендокарді серця. Із тканиноспецифічних маркерів використовували віментин, який є проміжним філаментом білка, що накопичується в тканинах мезенхімного походження. Білки проміжних філаментів відрізняються тим, що вони не підлягають у клітині циклічним перетворенням, як це відбувається з актиновими філаментами і мікротрубочками. У нормальних тканинах до клітин, що експресують віментин, належать ендотеліальні клітини, фібробласти, гладкі міоцити (Balsoni G. та ін., 2000).

Проліферативну активність вивчали за допомогою моноклональних антитіл Ki-67 (MIB-1), які ідентифікують ядерний антиген, що присутній у більшості проліферативних клітин (Huttenbach Y. та ін., 2001). Центральну роль у розвитку апоптозу відіграє т.з. "дикий" («wild») тип гена-онкосупресора wt p53 і кодований ним протеїн p53 (Fesus L.P. та ін., 1991). У дослідженні він використовувався для оцінки процесів програмованої клітинної загибелі на етапах кар-

діогенезу. Всі імуногістохімічні реакції проводили на парафінових зрізах серця людини від 5 до 12 тижня пренатального розвитку з використанням відповідних первинних антитіл (DAKO) і системи візуалізації LSAB (Labelled Streptavidin-Biotin).

Комп'ютерну тривимірну реконструкцію серійних зрізів перегородок серця проводили за оригінальною методикою (патент № 68592). Для цього використовували 25-40 серійних зрізів з маркерними вісями – трьома паралельно орієнтованими нервовими волокнами, що розміщалися навколо тканинного зразка на етапі виготовлення парафінових блоків. Обробку цифрових мікрофотографій та формування просторових моделей перегородок проводили при послідовному використанні програмних пакетів „Align”, „Trace” та “3ds max 5”.

При проведенні кількісного морфологічного дослідження серця, що розвивається, керувалися загальними принципами, викладеними Г.Г.Автанділовим (1980; 1990) і Г.С.Кір'якуловим з співавт. (1990).

Враховуючи специфіку поставлених задач, у даному дослідженні була проведена кількісна оцінка товщини різних частин первинної, вторинної міжпередсердних перегородок і міжшлуночкової перегородки, товщини компактного міокарду стінки правого і лівого передсердь, правого і лівого шлуночків. Також після проведення імуногістохімічного дослідження в різних ділянках серця ембріонів і плодів людини визначали відносний об'єм ендотелію, віментин-позитивної тканини, індекси проліферації і апоптозу кардіоміоцитів. Означені вимірювання проводилися на поперечних зрізах серця. При цьому відносно поздовжньої вісі серця міжшлуночкову перегородку поділяли на апікальну, середню і базальну частину; первинну міжпередсердну перегородку – на верхню, середню і нижню частини; вторинну міжпередсердну перегородку – на верхню і нижню частини. Відносно поперечного розміру МШП поділяли на право-, лівошлуночкову та проміжну частини.

Отримані морфометричні дані підлягали біометричній обробці, що включала визначення середньої арифметичної, дисперсії, середнього квадратичного відхилення, коефіцієнта варіації, помилки середнього квадратичного відхилення. Для розрахунків статистичних характеристик використовували стандартні формули (Лакин Г.Ф., 1990). Достовірність змін вивчених параметрів на етапах онтогенетичного розвитку визначали за допомогою критерію t Стюдента. Під час проведення біометричного аналізу отриманих результатів розрахунки виконували при використанні ліцензійної програмної оболонки Microsoft®Excel 2002.

Результати дослідження та їх обговорення. Початкові етапи формування первинної МПП в ембріональному серці ссавців мають багато спільних морфогенетичних та гістогенетичних ознак з процесом септації передсердя у курячого зародка.

З 19 стадії розвитку за НН у ембріона курки та з 12 доби ембріогенезу щура відмічались зміни в архітектоніці і тканинному складі первинної МПП. Тканинний склад верхньої і середньої частин первинної МПП, маючи спільні морфологічні риси з вільною стінкою передсердь, був представлений компактным міокардом, що складався з двох-трьох рядів кардіоміоцитів і прилеглим до нього з боку обох передсердь ендотеліальним вистеленням. Товщина нижньої частини перегородки у ембріона курки була в 4,3 рази, а у ембріона щура в 6,1 рази більшою у порівнянні з верхньою та середньою її частинами. Ендотеліальні клітини, які огортали розширений ведучий край первинної МПП, морфологічно відрізнялися від таких, що входили до ендотеліального вистелення передсердь. Вони мали овальне ядро, що своєю випуклістю було обернене всередину нижнього розширеного краю первинної МПП. Тут не було щільного прилягання ендотеліоцитів та кардіоміоцитів; навпроти, між ними спостерігався виразний прошарок кардіогелю.

У нижній розширеній частині прямий міокардіальний край первинної МПП занурювався в мезенхімну масу, яка у вигляді ковпачка огортала кардіоміоцити. Поява мезенхімних клітин у перегородці хронологічно співпадала з подальшим заселенням мезенхімними клітинами ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу і проксимальної частини випускного тракту. Наші результати підтверджуються даними досліджень Gerety M. з співавт. (1997), що виконані на курячих ембріонах: за даними авторів, на означеному терміні розвитку спостерігалось зниження рівня полісіалірованого молекулярного фактору адгезії нервових клітин (NCAM) в ендокардіальних клітинах. Це викликає послаблення міжклітинних взаємодій і дозволяє певним клітинам відриватися і мігрувати до прилеглого матриксу.

Популяція мезенхімних клітин, що заселяла ведучий край первинної МПП, була морфологічно однорідною. Вони мали кулясте центрально розташоване ядро та тонкі відростки, якими клітини вільно контактували між собою. Найбільша щільність мезенхімних клітин спостерігалась безпосередньо під ендотеліальним вистеленням, зменшуючись при наближенні до міокардіального нижнього краю первинної МПП. Цей факт можна пояснити активними процесами епітеліо-мезенхімної трансформації саме в субендокардіальній зоні.

Між мезенхімним ковпачком первинної МПП та ендокардіальними подушками атріовентрикулярного каналу визначався первинний міжпередсердний отвір. За допомогою гістотопографічного аналізу та тривимірної реконструкції було встановлено, що він мав вигляд трикутника, вершина якого прилягала до перегородки, а основа – до передсердно-шлуночкового каналу. На 13 добу пренатального розвитку щура та на 21 стадії розвитку за НН ембріона курки, тобто ще до закриття первинного міжпередсердного отвору і до розділення загального атріовентрикулярного каналу, на просторових моделях відповідних ділянок

нами були визначені місця контакту мезенхімного ковпачка нижнього краю первинної МПП та близько розташованих до нього структур через мезенхіму, що входила у склад кожного з названих елементів.

У ембріона щура у вентральній частині мезенхіма ведучого краю первинної МПП контактувала з передньо-верхньою ендокардіальною подушкою передсердно-шлуночкового каналу. У краніо-каудальній частині вона контактувала з мезенхімою, що покривала *spina vestibuli*, яка в свою чергу контактувала із задньо-нижньою ендокардіальною подушкою атріовентрикулярного каналу. На цьому етапі розвитку встановлювався безперервний зв'язок між дорзальним мезокардом через мезенхіму *spina vestibuli* з мезенхімою ведучого краю первинної МПП, верхньою атріовентрикулярною подушкою, декстрадорзальною подушкою випускного тракту. Це з'єднання забезпечувало зв'язок між правим передсердям і правим шлуночком.

У ембріона курки контакт між нижнім ведучим краєм первинної МПП та атріовентрикулярними подушками встановлювався через дорзальний мезокард. Він у задньо-нижній ділянці контактував з нижньою, а в передньо-задньому напрямі – з верхньою атріовентрикулярними подушками. Завдяки встановленим контактам між мезенхімними масами з мезенхімою ведучого краю первинної МПП мезенхімні клітини мали умови для вільного переміщення у нижній ведучий край первинної МПП і у зворотньому напрямку. Тобто, джерелом появи мезенхімних клітин у перегородці, окрім епітеліо-мезенхімної трансформації, ймовірно, служить міграція мезенхімоцитів від сусідніх мезенхімних структур.

За нашими даними, з 13,5 доби пренатального розвитку щура, з 5 тижня ембріогенезу людини та з 25 стадії розвитку за НН ембріону курки розпочинається процес закриття первинного міжпередсердного отвору. Він відбувається одночасно з процесом злиття ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу. Закриття цього отвору відбувається від вершини до основи трикутника, завдяки послідовному процесу злиття мезенхімних мас зазначених структур. Після цього утворюється єдине мезенхімне утворення, яке розділяє загальний атріовентрикулярний канал на правий та лівий. У зоні злиття ендокардіальних подушок відзначалась найбільша щільність клітин. Синхронізація цих подій важлива для нормального подальшого процесу септації в передсердях і шлуночках.

Після закриття первинного міжпередсердного отвору повного розділення передсердь не відбувається, тому що протягом 13 доби пренатального розвитку щура і на 5-й тиждень ембріонального розвитку людини у верхній та середній частинах первинної МПП утворюються численні перфорації, що формують вторинний міжпередсердний отвір. У ембріона курки спостерігався відносно уповільнений розвиток цього отвору. Нами встановлено, що на 21 стадії розвитку за НН у середній вузькій частині перегородки існують 5-7 окремих перфо-

рацій. До 25 стадії розвитку кількість їх збільшується і стабілізується на рівні 10-14 лише в середній частині первинної МПП. Це значною мірою уточнює літературні дані, згідно яким перфорації продовжують з'являтися до середини другого тижня інкубації (Morse D.E. та ін., 1984).

На відміну від курки, у якої вторинний міжпередсердний отвір існує у вигляді окремих перфорацій від моменту появи і до повного закриття в постінкубаційному періоді, у ссавців стадія окремих перфорацій змінюється стадією суцільного отвору вже на 16 добу пренатального розвитку щура та на 6 тижень ембріогенезу людини. Кожна перфорація була оточена відростками ендотеліальних клітин, які прошнуровували міокард у багатьох місцях.

Закриття вторинного міжпередсердного отвору в первинній МПП у курки відбувається протягом першого тижня постінкубаційного періоду завдяки проліферації кардіоміоцитів, що оточували окремі перфорації. На 7 добу постінкубаційного періоду міжпередсердна перегородка повністю розділяє порожнини передсердь і набуває дефінітивної форми. Після утворення вторинного міжпередсердного отвору в усіх трьох об'єктів продовжували відбуватись зміни в тканинному складі нижньої частини первинної МПП. З 14,5 доби пренатального розвитку щура, з 6 тижня ембріогенезу людини та з 28 стадії розвитку за НН ембріона курки в цій частині перегородки серед мезенхімних клітин з'являлися поодинокі кардіоміоцити, що мігрували сюди з вільного міокардіального краю первинної МПП.

Процес міокардіалізації нижньої частини перегородки на наступних етапах розвитку характеризувався поступовим збільшенням кількості кардіоміоцитів на тлі зменшення мезенхімних клітин. У ссавців процес міокардіалізації відбувався також у мезенхімному ковпачку *spina vestibuli*, що представляє собою окрему структуру - виступ на правому синусно-передсердному гребені венозного синуса, і складається з екстракардіальної тканини, що безпосередньо продовжується в дорзальний мезокард.

За нашими даними, процес міокардіалізації нижньої частини первинної МПП триває до кінця ембріонального періоду щура і курки. На момент народження або виуплення нижній край перегородки має порівняну з іншими відділами перегородки будову і складається з компактного міокарду, вкритого з боку обох передсердь ендокардом. У плода людини схожа картина встановлюється на 12 тижень пренатального розвитку.

Однією з основних і вагомих відмінностей процесу септації передсердь у вивчених об'єктів є відсутність у курки вторинної МПП. Вона утворюється лише у передсердях ссавців. За допомогою методу тривимірної реконструкції були визначені спільні риси основних етапів морфогенезу вторинної перегородки у щура і людини у пренатальному періоді розвитку. Згідно класичним ембріологічним дослідженням (Маковецкий В.Д. та ін., 1984), вторинна МПП, подібно

первинній МПП, розвивається у вигляді серпоподібної мембрани, перекриваючи первинну МПП справа. Нижній край цієї перегородки представляє собою арку з дорзальним і вентральним лімбами, що розповсюджуються більшою мірою до отвору нижньої порожнистої вени, ніж до атріовентрикулярного отвору. Арка ніколи не закривається, а формує край овального отвору.

Результати власних досліджень, що отримані за допомогою тривимірної реконструкції, поряд з даними, які отримані при використанні скануючої електронної мікроскопії (Webb S. та ін., 1998; Anderson R.H. та ін., 2002), свідчать про формування обода вторинної МПП з двох різних зачатків. На 14,5 добу пренатального розвитку щура і на 6 тижнів ембріогенезу людини верхній край овального отвору формувався завдяки складці стінки передсердя між отворами верхньої порожнистої вени і правих легневих вен. На досліджуваних термінах розвитку він не досягав своїм нижнім краєм вторинного міжпередсердного отвору. Від 15 до 17 доби ембріогенезу щура і від 8 до 10 тижня пренатального розвитку людини у системі перегородок передсердь відбувались значні трансформації. Так, вторинна МПП досягала нижнього краю вторинного міжпередсердного отвору і повністю його прикривала. Не дивлячись на це, сполучення між правим і лівим передсерддями підтримувалося завдяки саме цьому отвору. У верхній частині перегородки мало помітної залишалась дупліката стінки передсердь. Між нижнім краєм вторинної МПП та атріовентрикулярною областю визначався овальний отвір. Одночасно з утворенням овального отвору відбувалась редукція верхньої частини первинної МПП, разом з чим завершувалося функціонування вторинного міжпередсердного отвору. Відтепер колишня первинна МПП була представлена середньою і нижньою частинами. У результаті процесу міокардіалізації нижня частина первинної МПП складалася переважно з кардіоміоцитів, серед яких знаходилися поодинокі мезенхімні клітини. На досліджуваних термінах розвитку середня і нижня частини первинної МПП утворювали нову структуру – клапан овального отвору.

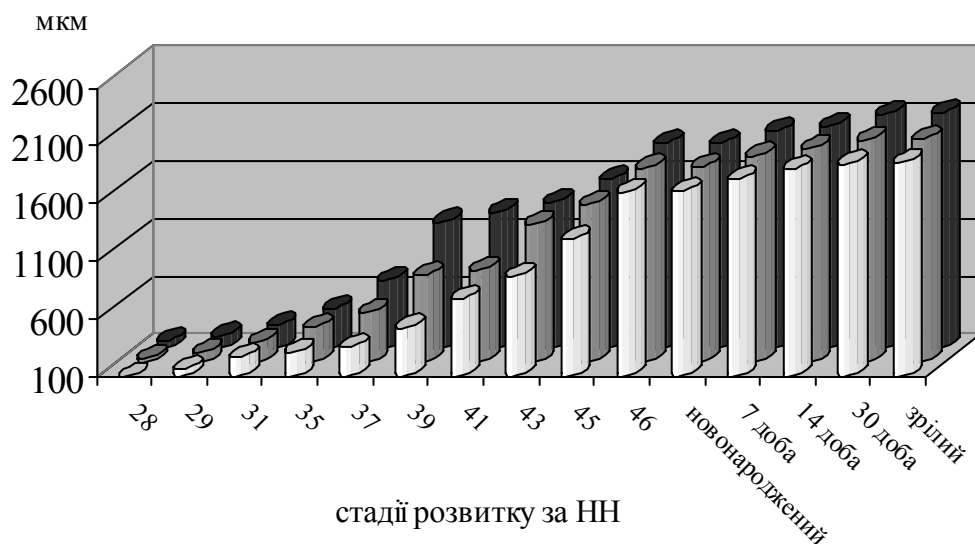
Отже, нижній край овального отвору має декілька зачатків. До них належать передсердний компонент центральної мезенхімної маси, яка формує атріовентрикулярну перегородку, що включає в себе нижній ведучий край первинної МПП, *spina vestibuli*; ці структури зазнають процесу міокардіалізації. Правий венозний клапан зберігає безпосередній контакт з нижньою атріовентрикулярною подушкою. Позаду цієї області ділянка центральної мезенхімної маси стає м'язовою в результаті процесу міокардіалізації і включає у свій склад стінку верхньої порожнистої вени.

Власні спостереження щодо механізму утворення міжшлуночкової перегородки (МШП) у вивчених об'єктів, отримані при використанні методу тривимірної реконструкції, поряд з даними de la Cruz M.V. (1997), які отримані за допомогою маркирування "in vivo" ембріонів курки, свідчать, що у морфогенезі

МШП серця ссавців і курки беруть участь спільні ембріональні структурні компоненти: апікальну і середню частини перегородки формує м'язовий гребінь, у формуванні базальної частини МШП беруть участь верхня і нижня ендокардіальні подушки атріовентрикулярного каналу. На світлооптичному рівні були помітні відмінності будови МШП у курки і ссавців. Так, на початкових етапах формування перегородки у ембріона курки МШП мала трабекулярну будову. Перегородка складалася з різних за товщиною трабекул, які контактували між собою і утворювали міжтрабекулярні простори – синусоїди.

У ссавців право- і лівошлуночкова частини перегородки мали також трабекулярну будову. На відміну від них, проміжна частина МШП одразу мала компактну будову і відрізнялася від компактного міокарду шлуночків. В апікальній частині спостерігались компактизовані трабекули і синусоїди, що містили неструктуровані сполучнотканинні елементи. На відміну від синусоїдів трабекулярного міокарду шлуночків вони не мали суцільного ендотеліального вистелення. Об'єм облітерованих синусоїдів в апікальній частині МШП у серці ссавців різко перевищував об'єм компактизованих трабекул.

За допомогою морфометричного аналізу у досліджуваних об'єктів було встановлено, що найбільш активний ріст МШП відбувається від 28 до 39 стадії розвитку ембріона курки за НН (рис. 1), від 12 до 17 доби пренатального розвитку щура (рис. 2) та від 5 до 8 тижня ембріонального розвитку людини (рис. 3).



□ Базальна частина ■ Середня частина ■ Апікальна частина

Рис. 1. Динаміка змін товщини різних частин МШП у серці курки на етапах онтогенеза.

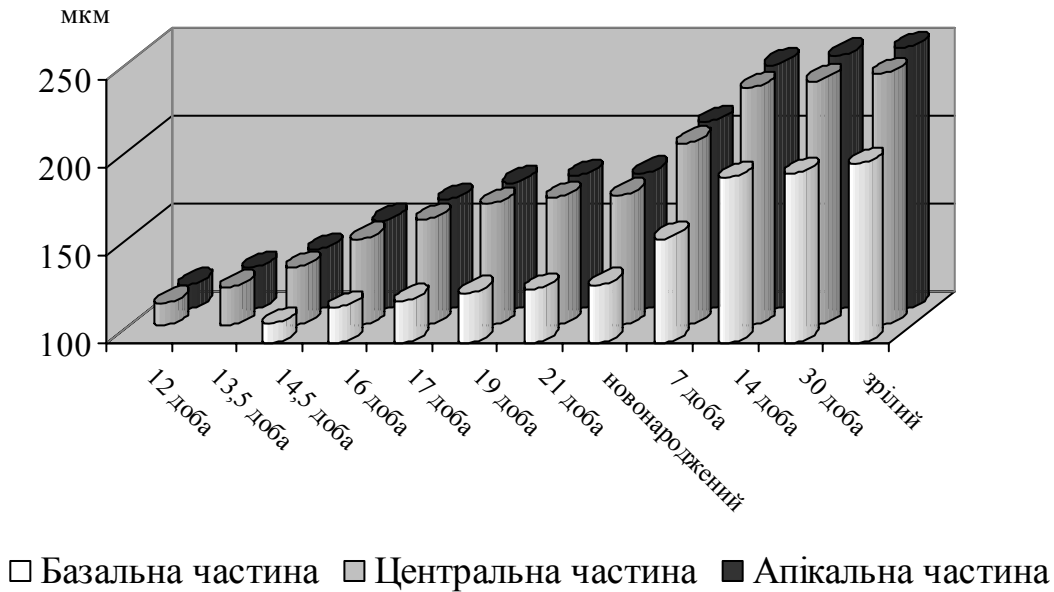


Рис. 2. Динаміка змін товщини різних частин МШП у серці щура на етапах онтогенеза.

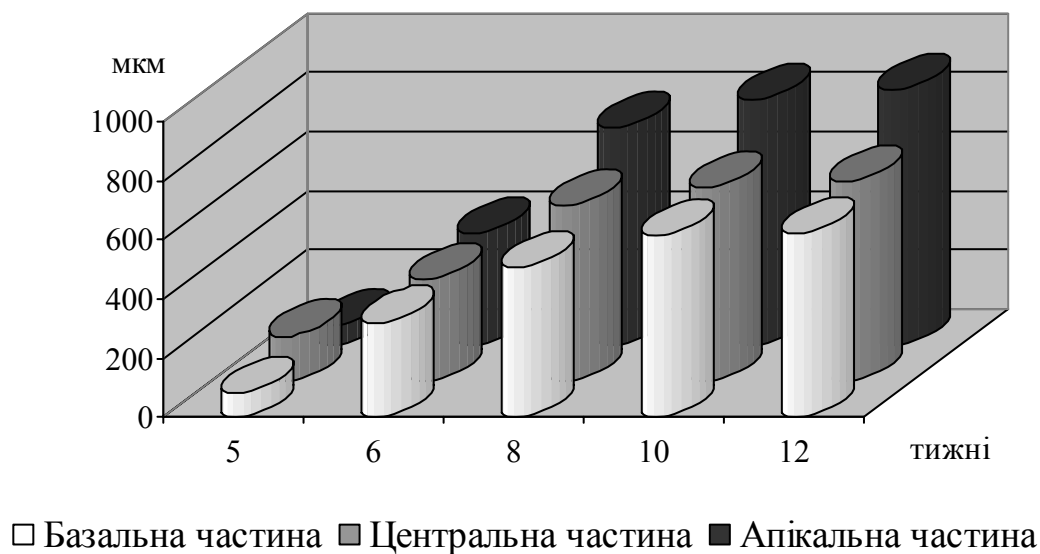


Рис. 3. Динаміка змін товщини різних частин МШП в серці ембріонів і плодів людини.

Спільним для досліджуваних об'єктів була перевага у товщині апікальної частини МШП над її середньою та базальною частинами. Зокрема, на момент вилуплення курчати товщина МШП переважала над такою у новонародженого щура в середньому в 5 разів у відповідних частинах МШП. У постінкубаційному та постнатальному періоді розвитку курки та щура відповідно спостеріга-

лось помірне потовщення МШП.

За результатами імуногістохімічних досліджень, на 5 тижні ембріогенезу людини в інтратрабекулярному міокарді та в право-, лівошлуночковому відділах МШП було відсутнє накопичення мітки CD 34. У субепікардіальних відділах обох шлуночків і в проміжному відділі МШП спостерігалися поодинокі сформовані примітивні гемокапіляри, в просвіті яких знаходились формені елементи крові. У даний період розвитку в цих зонах переважали мічені CD 34 клітини, які ще не утворювали просвіту судин. Вони пронизували міокард у вигляді міжклітинних тяжів. Наші спостереження, поряд з даними Дзевульської І.В. (2004) про особливості первинного ангиогенезу, отримані при ультраструктурному аналізі сердець ембріонів людини протягом 4-7 тижнів внутрішньоутробного розвитку, свідчать, що утворення первинних мікросудин типу протокапілярів відбувається внаслідок каналізації міжклітинних щілин у зонах агрегації веретеноподібних клітин мезенхіми.

Найбільш стрімке збільшення показника відносного об'єму ендотелію в ділянках серця людини, що оцінювався за накопиченням маркеру CD 34, спостерігалось на стику ембріонального і плодового періодів. У серці 10-тижневих плодів людини у компактному та інтратрабекулярному міокарді цей показник збільшувався у середньому в 3 рази, у проміжному відділі МШП - в 2,7 рази у порівнянні з 8 тижнем ембріонального розвитку.

У щура схожа картина стрімкого розвитку мікроциркуляторного русла спостерігалась від 16 до 19 доби пренатального розвитку, а у курки – від 31 до 37 стадії розвитку за НН.

Спільним для вивчених об'єктів на досліджуваних термінах розвитку був випереджаючий темп розвитку судинного русла в проміжному відділі МШП у порівнянні з іншими ділянками серця. Слід відмітити, що наприкінці досліджуваних періодів значно підвищувалась кількість функціонуючих судин.

Враховуючи наведені дані, а також результати досліджень Tomanek J. з співавт. (1999), що виявили максимальні показники експресії фактору росту ендотелію (VEGF) у щура в проміжній частині МШП та більш високі показники експресії VEGF у субепікардіальних відділах компактного міокарду порівняно з інтрамуральною стінкою шлуночків, стає очевидним, що ці ділянки серця у вивчених об'єктів випереджають трабекулярний шлуночковий і перегородковий міокард за ступенем диференціювання мезенхімоцитів в ендотелій протокапілярів.

Беручи на увагу наші спостереження, отримані при використанні цитоспецифічного маркеру CD 34, а також враховуючи схожу локалізацію зон агрегації веретеноподібних клітин у міокарді ембріонів щура і курки, слід припустити, що примордіальні ендотеліоцити присутні в міокарді людини вже на 5 тижні ембріогенезу, на 16 добі пренатального розвитку щура і на 31 стадії роз-

витку за НН у курки.

Дослідження експресії віментину, спрямоване на вивчення процесів міграції та диференціювання клітин мезенхімного походження, показали суттєве зростання відносного об'єму віментин-позитивної тканини у міокарді з 6 тижня ембріогенезу людини. До кінця ембріонального періоду кардіогенезу цей показник збільшився в 2,6 рази у вільній стінці обох шлуночків і в 2,8 рази – у проміжній зоні МШП. У субепікардіальних відділах компактного міокарду віментин-позитивні клітини розташовувались більш щільно між кардіоміоцитами у порівнянні з субендокардіальними ділянками. Навпроти, угруповання клітин мезенхімного походження частіше зустрічались поблизу ендокарда та в основі трабекул. Схожа картина розподілення у кількісному відношенні і локалізації мезенхімних клітин у міокарді визначалася з 14 до 17 доби пренатального розвитку щура та з 31 до 35 стадії розвитку за НН у курки.

Порівнюючи наведені дані, що отримані при імуногістохімічному та гістологічному дослідженнях, можна зробити припущення, що від 6 до 8 тижня ембріогенезу людини, від 14 до 17 доби пренатального розвитку щура та від 31 до 35 стадії розвитку за НН у курки відбуваються найбільш активні процеси міграції мезенхімних клітин з боку епікарду у напрямку до ендокарду. Проходження по відносно вузьким міжміоцитарним просторам через компактний міокард клітини здійснюють поодинокі, а досягнувши свого кінцевого розташування вони вступають у послідовні мітози і утворюють ізогенні групи клітин. Наступним етапом розвитку цих клітин є їх цитодиференціювання, що відбувається у декількох напрямках. Так, на початку плодового періоду людини поодинокі фібробластоподібні клітини визначалися поблизу примітивних судин, а також між волокнами кардіоміоцитів, формуючи тонкі прошарки ендомізія. Частина клітин навколо судин з великим діаметром у субепікардіальних відділах компактного міокарду диференціювалася у напрямку гладких міоцитів. Переважна більшість віментин-позитивних клітин визначалася у складі мікросудин протокапілярного русла в проміжному відділі МШП та компактному міокарді обох шлуночків.

У ембріонів щура і курки активні процеси цитодиференціювання мезенхімоцитів у напрямку фібробластоподібних клітин припадали на 17 добу пренатального розвитку та на 35 стадію розвитку за НН відповідно. Вони розміщувались між пластинами кардіоміоцитів в облітерованих міжтрабекулярних просторах, що утворювалися у результаті компактизації трабекулярного міокарду.

Співставляючи наведені дані, що отримані на світлооптичному рівні у вивчених об'єктів, а також результати імуногістохімічних досліджень, які виявили різний ступінь експресії CD 34 та віментину в різних зонах міокарду ембріонів людини, можна зробити висновок про більш ранні процеси індукції стромального компонента у проміжній частині МШП у порівнянні з міокардом

шлуночків та право-, лівошлуночкових частинах МШП.

При вивченні проліферативної активності за допомогою маркера Ki-67 на 5 тижні ембріогенезу людини максимальні значення показника спостерігались у міокарді МШП. З 6 тижня ембріогенезу відбувалася редукція накопичення ядерної мітки до маркера Ki-67 у всіх вивчених ділянках. Максимальні показники Ki-67-позитивних клітин спостерігались у базальному відділі МШП, які розташовувались у вигляді скупчень. В інших зонах МШП та в компактному міокарді шлуночків зустрічались окремо розташовані Ki-67-позитивні клітини.

Не дивлячись на узагальненість методичних підходів до ідентифікації клітин, що гинуть, сьогодні існують розбіжності в оцінці їх переважної локалізації. Наші спостереження щодо локального накопичення мітки p53 разом з даними Шпоньки І.С. (1996), отриманими на світлооптичному рівні та при ультраструктурному дослідженні, які стосуються існування осередків дегенерації міоцитів і мезенхімних клітин у зонах активних морфогенетичних змін, спростовують твердження щодо хаотичного розташування загиблих кардіоміоцитів у міокарді передсердь і шлуночків ембріонів курки і щура, що описане раніше (Ямщиков Н.В., 1985). У нашому дослідженні при оцінці індексу апоптозу відмічалася схожість у локальному розподіленні p53-позитивних клітин із зонами накопичення маркеру проліферації Ki-67. Так, найвищі значення індексу апоптозу на означених термінах розвитку спостерігались у зоні високої проліферативної активності, а саме у МШП. На подальших термінах розвитку спостерігалось прогресивне зниження показників індексу проліферації та апоптозу у всіх вивчених ділянках.

Таким чином, результати проведених досліджень дозволили виявити загальні закономірності морфогенетичних і гістогенетичних механізмів септації серця, а також виділити їх особливості і основні відмінності у вивчених об'єктів на етапах ембріонального та постембріонального розвитку.

ВИСНОВКИ

У дисертації дано теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової проблеми, яке полягає у визначенні гістогенетичних механізмів септації серця, встановленні хронологічних паралелей основних подій процесу тканинних і клітинних перетворень у складі міжпередсердних і міжшлуночкової перегородок серця курки, щура і людини. Отримані дані є основою для наступних експериментальних та кардіоембріологічних досліджень у галузі морфології та ембріології.

1. Закриття первинного міжпередсердного отвору забезпечується мезенхімною тканиною на 25 стадії розвитку за НН у ембріона курки, на 13,5 добі пренатального розвитку щура і на 5 тижні ембріогенезу людини. У цьому про-

цесі беруть участь мезенхімний ковпачок нижнього ведучого краю первинної МПП, ендокардіальні подушки атріовентрикулярного каналу, дорзальний мезокард, *spina vestibuli*. Одночасно з цією подією відбувається процес злиття ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу.

2. Початкові етапи формування вторинного міжпередсердного отвору, що відбуваються протягом 13 доби і 5 тижня пренатального розвитку щура і людини відповідно і з 21 стадії розвитку за НН у ембріона курки, у вигляді перфорацій у середній частині первинної МПП є спільними для досліджуваних об'єктів. На відміну від курки, на наступних етапах розвитку (16 доба пренатального розвитку щура і 6 тижень ембріогенезу людини) перфорації у ссавців зливаються в єдиний отвір.

3. Вторинна МПП у ссавців має два зачатка для обода. Верхній край овального отвору формується на 14,5 добу пренатального розвитку щура і протягом 6 тижня ембріогенезу людини завдяки дуплікації стінки передсердя. Нижній край утворюється завдяки процесу міокардіалізації мезенхімної тканини, що закриває первинний міжпередсердний отвір, протягом 15-17 діб пренатального розвитку щура і 8-10 тижнів ембріогенезу людини.

4. У морфогенезі МШП серця ссавців і курки беруть участь спільні ембріональні структурні компоненти – м'язовий гребінь, що формує апікальну і середню частини перегородки; верхня і нижня ендокардіальні подушки атріовентрикулярного каналу, що формують базальну частину МШП. Розвиток МШП розпочинається з 28 стадії розвитку за НН у ембріона курки, 12 доби пренатального розвитку щура і 5 тижня ембріогенезу людини.

5. Міграція мезенхімних клітин між кардіоміоцитами компактного міокарду забезпечує формування васкулогенних острівців протягом 5-6 тижнів ембріогенезу людини, від 14 до 17 доби пренатального розвитку щура та від 31 до 35 стадії розвитку за НН у курки. Диференціювання фібробластоподібних клітин у компактному міокарді відбувається у двох напрямках – у міжміоцитарній і адвентиційній (навколосудинній) фібробласти. В інтратрабекулярному міокарді утворюються лише міжміоцитарні фібробласти, які беруть участь у подальшій компактизації трабекул.

6. Високий індекс проліферації та зональність накопичення p53-позитивних клітин у МШП на 5 тижні ембріогенезу людини свідчать про найвищу активність морфогенетичних перетворень у цей період. Високий ступінь експресії маркерів CD 34 і віментину від 5 до 12 тижня пренатального розвитку людини у компактному міокарді свідчить про більш активні гістогенетичні перебудови у порівнянні з інтратрабекулярним міокардом, що спрямовані на диференціювання мезенхімних похідних. Різний ступінь експресії означених маркерів у різних ділянках міокарду свідчить про більш ранні процеси індукції стромального компоненту у проміжній частині МШП у порівнянні з міокардом

шлуночків і право-, лівошлуночкових частинах МШП.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Виконане дослідження доповнює існуючі уявлення про морфогенез міжпередсердних і міжшлуночкової перегородок серця досліджуваних об'єктів в аспекті клітинних і тканинних перетворень різних компонентів у складі перегородок, з нових позицій висвітлює механізми їх просторової взаємодії на етапах кардіогенезу. Одержані результати можуть бути використані у навчальному процесі на кафедрах гістології, ембріології, а також при подальших ембріологічних і гістологічних дослідженнях.

2. Результати дослідження можуть стати підґрунтям для подальшого аналізу клітинних і тканинних перетворень у складі вивчених перегородок серця, а також при вивченні аномальних процесів септації серця. Крім того, отримані дані доповнюють інформаційний блок-еталон нормального розвитку міжпередсердних і міжшлуночкової перегородок, що може бути використаний для вивчення патології формування їх гістоархітектури.

3. Одержані дані дають змогу удосконалити ембріологічні методи вивчення кардіогенезу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Горєлова Н.І. Гістогенетичні механізми септації серця у птахів // Медичні перспективи.- 2004.- Т.IX, №3.- С.33-35.

2. Горєлова Н.І. Иммуногистохимическая характеристика раннего кардиомиогенеза человека // Вісник морфології.- 2004.- Т.10, №2.- С.242-245.

3. Горєлова Н.І. Тканинні та клітинні перебудови перегородок серця в ембріогенезі щура і людини // Актуал. пробл. сучасн. мед.: Вісн. Укр. мед. стомат. акад.- 2004.- Т.4, №2(8).- С.6-10.

4. Горєлова Н.І., Сілкіна Ю.В. Гістогенетичні процеси в ранньому кардіогенезі людини // Вісник проблем біології і медицини.- 2004.- №4.- С.78-84. (Персональний внесок здобувача полягає у визначенні теми, мети та задач дослідження, самостійно проведено імуногістохімічне дослідження, морфометрична та статистична обробка отриманих результатів, викладення та аналіз даних про морфогенез міжшлуночкової перегородки).

5. Пат. №59108 А Україна, МКІ 7 А61В5/02. Спосіб визначення перфузійної здатності капілярів міокарда / Дніпропетровська державна медична академія, рішення про видачу патенту України за заявкою № 2003010604; Заявл.23.01.03; Опубл.15.08.03. Промислова власність. Офіційний бюлетень.-

2004.- № 8.- 7 с.

6. Пат. №59109 А Україна, МПК 7 А61В5/02. Спосіб визначення стереометричних характеристик ультраструктур клітин / Дніпропетровська державна медична академія, рішення про видачу патенту України за заявкою № 2003010606; Заявл.23.01.03; Опубл.15.08.03. Промислова власність. Офіційний бюлетень.- 2004.- № 8.- 7 с.

7. Пат. №60078 А Україна, МПК 7 А61В5/02. Спосіб визначення енергетичного метаболізму міокарда / Дніпропетровська державна медична академія, рішення про видачу патенту України за заявкою № 2003010603; Заявл.23.01.03; Опубл.15.09.03. Промислова власність. Офіційний бюлетень.- 2004.- № 9.- 9 с.

8. Пат. №60079 А Україна, МПК 7 А61В5/02. Спосіб ультраструктурної оцінки ефективності транскapілярного обміну в міокарді / Дніпропетровська державна медична академія, рішення про видачу патенту України за заявкою № 2003010607; Заявл.23.01.03; Опубл.15.09.03. Промислова власність. Офіційний бюлетень.- 2004.- № 9.- 9 с.

9. Пат. №68592 А Україна, МПК 7 А61В5/00. Спосіб підготовки біологічного матеріалу до тривимірної реконструкції / Дніпропетровська державна медична академія, рішення про видачу патенту України за заявкою № 2003087527; Заявл.11.08.03; Опубл.16.08.04. Промислова власність. Офіційний бюлетень.- 2004.- № 8.- 5 с.

10.Пат. №69727 А Україна, МПК 7 А61В5/02. Спосіб визначення лізосомальної активності біологічної тканини / Дніпропетровська державна медична академія, рішення про видачу патенту України за заявкою № 20031110662; Заявл.25.11.03; Опубл.15.09.04. Промислова власність. Офіційний бюлетень.- 2004.- № 9.- 7 с.

11.*Горєлова Н.І.* Васкулогенез у міжшлуночковій перегородці на етапах раннього кардіогенезу людини // Мат-ли наук.-практич. конф. „Гістологія на сучасному етапі розвитку”.- Тернопіль, 2004. - С.18-19.

12.*Горєлова Н.І.* Гістогенетичні механізми септації передсердь у курки // Мат-ли 75-ї підсумкової наук. конф. „Весна Наукова”.- Дніпропетровськ, 2004.- С.22-23.

13.*Горєлова Н.І., Сілкіна Ю.В.* Методы иммуноморфологии в изучении гистогенетических процессов раннего кардиогенеза // Мат-ли І наук. конф. „Карповські читання”.- Дніпропетровськ, 2004.- С.15-17. (Здобувач виконала аналіз даних спеціальної літератури, провела аналіз отриманих результатів).

14.*Сілкіна Ю.В., Горєлова Н.І.* Морфофункціональні перетворення міоангіоархітектоніки серця щура в пренатальному періоді // Мат-ли VIII міжнародної наук.-практ. конф. „Наука і освіта 2005”.- Дніпропетровськ, 2005.- Т.27. Медицина.- С.19-20. (Персональний внесок здобувача полягає у визначенні теми, мети та задач дослідження, виконанні практичної частини).

15. *Горєлова Н.І.* Гістогенетичні механізми септації передсердь на ранніх етапах пренатального розвитку людини // Мат-ли ІІ наук. конф. „Карповські читання”.- Дніпропетровськ, 2005.- С.14-16.

АНОТАЦІЯ

Горєлова Н.І. Гістогенетичні механізми септації серця. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія.- Кримський державний медичний університет ім. С.І.Георгієвського, Сімферополь, 2005.

Дисертація присвячена питанням гістогенетичних механізмів формування міжпередсердних і міжшлуночкової перегородок серця курки, щура та людини на етапах онтогенеза. За допомогою морфологічних та імуногістохімічних досліджень вивчена динаміка структурно-функціональних перетворень тканинних і клітинних компонентів у складі перегородок серця на етапах кардіогенезу. Проведено тривимірне комп'ютерне моделювання міжпередсердних та міжшлуночкової перегородок серця в різні періоди кардіогенезу. Визначені провідні механізми перетворень м'язових і мезенхімних компонентів у складі перегородок. Виявлені ембріональні джерела і загальні закономірності формування перегородок серця, а також онтогенетичні особливості процесів септації у курки, щура і людини.

Ключові слова: кардіогенез, міжпередсердна перегородка, міжшлуночкова перегородка.

АННОТАЦИЯ

Горелова Н.И. Гистогенетические механизмы септации сердца. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – гистология, цитология, эмбриология.- Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь, 2005.

Диссертация посвящена вопросам гистогенетических механизмов формирования межпредсердных и межжелудочковой перегородок сердца курицы, крысы и человека на этапах онтогенеза. Методами световой микроскопии, иммуногистохимических исследований установлены хронологические параллели основных событий процесса тканевых и клеточных преобразований в составе перегородок сердца у изученных объектов на этапах кардиогенеза. Закрытие первичного межпредсердного отверстия обеспечивается мезенхимной тканью на 25 стадии развития по НН у курицы, на 13,5 сутки пренатального развития

крысы и на 5 неделе эмбриогенеза человека. В этом процессе принимают участие мезенхимный колпачок нижнего ведущего края первичной МПП, эндокардиальные подушки атриовентрикулярного канала, дорзальный мезокард, *spina vestibuli*. Одновременно с этим событием происходит процесс слияния эндокардиальных подушек атриовентрикулярного канала. Начальный этап формирования вторичного межпредсердного отверстия, которые происходят в течение 13 суток и 5 недели пренатального развития крысы и человека соответственно и с 21 стадии развития по НН у эмбриона курицы, характеризуется образованием перфораций в средней части первичной МПП и является общим для исследуемых объектов.

В отличие от курицы, на последующих этапах развития (16 сутки пренатального развития крысы и 6 неделя эмбриогенеза человека) перфорации у млекопитающих сливаются в сплошное отверстие. Вторичная МПП у млекопитающих имеет два зачатка для обода. Верхний край овального отверстия формируется на 14,5 сутки пренатального развития крысы и в течение 6 недели эмбриогенеза человека благодаря дубликату стенки предсердия. Нижний край образуется благодаря процессу миокардиолизиса мезенхимной ткани, что способствует закрытию первичного межпредсердного отверстия в период с 15 до 17 суток эмбриогенеза крысы и с 8 до 10 недели пренатального развития человека.

Установлено, что в морфогенезе МЖП сердца млекопитающих и курицы берут участие общие эмбриональные структурные компоненты – мышечный гребень, который формирует апикальную и среднюю части перегородки; верхняя и нижняя эндокардиальные подушки атриовентрикулярного канала, что формируют базальную часть МЖП. Развитие МЖП начинается с 28 стадии развития по НН у эмбриона курицы, 12 суток пренатального развития крысы и 5 недели эмбриогенеза человека. Миграция мезенхимных клеток между кардиомиоцитами компактного миокарда обеспечивает формирование васкулогенных островков в течение 5-6 недели эмбриогенеза человека, с 14 по 17 сутки пренатального развития крысы и с 31 по 35 стадию развития по НН у курицы. Процесс дифференцировки фибробластоподобных клеток в компактном миокарде происходит в двух направлениях – в межмиоцитарные и адвентициальные (околососудистые) фибробласты. В интратрабекулярном миокарде образуются только межмиоцитарные фибробласты, которые принимают участие в дальнейшей компактизации трабекул. Высокие показатели индекса пролиферации и зональность накопления p53-положительных клеток в МЖП на 5 неделе эмбриогенеза человека свидетельствуют о наиболее высокой активности морфогенетических преобразований в этот период. Высокая степень экспрессии маркеров CD 34 и виментина с 5 по 12 неделю пренатального развития человека в компактном миокарде свидетельствует о более активных гистогенетических преобра-

зованиях в сравнении с интратрабекулярным миокардом, которые направлены на дифференцировку мезенхимных производных. Разная степень экспрессии этих маркеров в различных областях миокарда свидетельствует о более ранних процессах индукции стромального компонента в промежуточной части МЖП в сравнении с миокардом желудочков и право-, левожелудочковыми частями МЖП.

С помощью компьютерной программы “3ds max 5” получены трехмерные модели межпредсердных и межжелудочковой перегородок сердца в разные периоды кардиогенеза у представителей различных классов позвоночных. Проведены параллели между формированием пространственной организации тканевых компонентов в составе перегородок сердца у птиц и млекопитающих, в том числе, у человека.

Результаты исследований внедрены в учебный процесс 6 медицинских вузов Украины.

Ключевые слова: кардиогенез, межпредсердная перегородка, межжелудочковая перегородка.

SUMMARY

Gorelova N.I. Histogenetic mechanisms of the heart septation. – Manuscript.

Thesis for a scientific degree of Candidate of Medical Sciences on the speciality 14.03.09 – histology, cytology, embryology.- S.I.Georgievskiy Crimean State Medical University, Simferopol, 2005.

The dissertation is devoted to the questions of histogenetic mechanisms of the development of the interatrial and interventricular septa of chick, rat and human heart on the ontogenetic stages. The dynamics of structural-functional transformations of tissue and cellular components of the heart septa by morphological and immunohistochemical methods was studied on the stages of cardiogenesis. The three-dimensional models of the interatrial and interventricular septa were made in a different periods of cardiogenesis. The main mechanisms of the reconstruction of the muscle and mesenchyme components of the heart septa were established. The embryonic sources and common pathways of the formation of the heart septa in chick, rat and man were determined as well as the ontogeny peculiarities.

Keywords: cardiogenesis, interatrial septum, interventricular septum.